

Reduced haloperidol/haloperidol ratios in plasma : polymorphism in Japanese psychiatric patients

著者	染矢 俊幸
発行年	1990-09-28
その他の言語のタイトル	血漿中還元型ハロペリドール/ハロペリドール比 : 日本人精神科患者における多型性 ケッショウチュウ カンゲンガタ ハロペリドール ハロペリドールヒ : ニホンジン セイシンカ カン ジャ ニ オケル タケイセイ
URL	http://hdl.handle.net/10422/1799

氏名・（本籍）	染 矢 俊 幸（大分県）
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	論医博第 72 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与年月日	平成 2 年 9 月 28 日
学位論文題目	Reduced Haloperidol / Haloperidol Ratios in Plasma : Polymorphism in Japanese Psychiatric Patients （血漿中還元型ハロペリドール／ハロペリドール比：日本人精神科患者における多型性）

審 査 委 員	主査 教授 戸 田 昇
	副査 教授 野 崎 光 洋
	副査 教授 高 橋 三 郎

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

Haloperidol(HAL)は临床上最も使用されることの多い抗精神病薬であり、その処方量や耐薬性に大きな人種差のあることが知られてきて、中国人では同一量を服用しても白人に比べて血中濃度が高くなることが報告されている。HAL の代謝経路としては、炭素鎖が切れる経路とケトン基が還元されて還元型 haloperidol (RHAL) になる経路がよく知られているが、近年 RHAL / HAL 比(R / H)が HAL 代謝酵素活性を反映する値として注目され、中国人では R / H 比が白人に比べて低いことが報告された。また種々の薬物の代謝に著しい個体差や多型性の存在することも知られてきており、こうした薬物代謝の個体差や人種差という視点は、より合理的な治療を行ううえで今後必須の知識である。そこで本研究では HAL 服用中日本人患者の血漿中 HAL 及び RHAL 濃度を測定し、R / H 比の分布を調べて代謝の個体差や人種差について検討を行った。

〔方 法〕

対象は、滋賀医科大学附属病院精神科神経科及び 2 つの関連病院で治療を目的として HAL を服用しており、今回の研究に同意の得られたものとした。併用薬剤としては、抗パ剤 (biperiden trihexyphenidyl)、少量の benzodiazepine 系入眠剤、緩下剤の使用は可としたが、その

他の向精神薬や barbiturate 系睡眠薬剤などを用いているものは対象から除外した。血液検査などを行い、身体疾患の明らかなものも対象から除外した。対象は 45 名 (36.1 ± 13.7 歳、男性 20 名・女性 25 名、入院 39 名・外来 6 名) で、DSM-III による診断分類は精神分裂病 26 名・分裂病様障害 3 名・妄想性障害 2 名・非定型精神病 10 名・その他 4 名であった。1 日当たりの HAL 服用量は 16.9 ± 13.5 mg (0.320 ± 0.258 mg/kg BW) であった。HAL の服用方法は食後分 3 とし、服用後 2 週間以上経過した時点で採血を行った。採血は原則として最終服薬 12 時間後の早期 (午前 6 時) に行い、45 名から 65 検体が得られた。遠心分離した後血漿は -80°C で凍結保存し、血漿中 HAL 及び RHAL 濃度の定量には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた。統計処理には Pearson 相関係数、回帰分析、Student's t-test、probit 分析を用いた。

〔結 果〕

HAL 服用量と血漿中 HAL 濃度との間には、同一用量で血漿中濃度が 3 ～ 4 倍のばらつきを示すものの、全体としては一次回帰式 $[\text{HAL (ng/ml)} = 41.8 \times \text{DOSE (mg/kg BW)} - 1.24]$ で示される高い正の相関 ($r = 0.92$, $p < 0.001$) が認められた。血漿中 RHAL 濃度も服用量に依存して増加するが、少数の個体が著しく高い濃度を示すというパターンが得られた。

R/H 比に関しては、同一個体で 2 回採血した場合、R/H 比の変動係数は平均 10.6 % と小さくほぼ一定の値をとることが示された。45 名の R/H 比は $0.15 \sim 2.08$ (0.57 ± 0.38) と大きくばらついており個体差の大きいことが示された。R/H 比の分布を probit 法を用いて分析した結果、 $0.1 \sim 0.7$ に正規分布する大きな群と 0.7 以上の小さな群の二相性に分布する傾向が示された。45 名のうち高い R/H 比を示した個体は 8 名で 18 % であった。

R/H 比と用量との相関は有意 ($r = 0.533$, $p < 0.01$) ではあったが、同一個体で異なる用量を服用していた場合では個体内ではほぼ一定の R/H 比を示しており、R/H 比のばらつきには個体差の影響が大であった。R/H 比と年齢・性別・投薬期間・発病年齢・発病後年数との間には有意な相関は見られなかった。

〔考 察〕

HAL 服用量と血中 HAL 濃度との関係については、同一用量を服用しても血中濃度が個体差によって 5 倍程度変動すること、全体としては正の相関を認めることがこれまでも報告されている。今回得られた結果はこれらに一致するものであり、用量と血漿中 HAL 濃度との間に強い正の相関が存在することが確認された。次に HAL 服用量と血中 HAL 濃度について今回得られた回帰式は、これまで白人を対象として報告された回帰式と極めて類似したものであり、同一用量でも東洋人が白人に比べて血中濃度が高くなるという人種差の可能性は否定的と思われる。

R/H 比に関しては 45 名の R/H 比が $0.15 \sim 2.08$ と大きくばらついていて個体差が大き

いこと、白人類似の高い比を示した8名を除く37名のR/H比は低く (0.42 ± 0.12)、東洋人ではR/H比が低い個体が多いという人種差の可能性が示唆された。またR/H比の分布は二相性でありHAL代謝に多型性が存在している可能性が考えられる。

〔結 論〕

HAL服用量と血漿中HAL濃度との間に強い正の相関が存在することを確認した。同一用量でも東洋人が白人に比べて血中濃度が高くなるという可能性は否定的と思われる。東洋人ではR/H比が低い個体が多いこと、R/H比には大きな個体差があること、その分布は二相性でありHAL代謝に多型性の存在する可能性のあることが示唆された。

学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ハロペリドール (HAL) は临床上最も使用されることの多い抗精神病薬であるが、その処方量や耐薬性には著しい個体差や人種差のあることが知られている。本研究は、HAL服用中の日本人患者45名を対象として血漿中HAL濃度及びその代謝物である還元型ハロペリドール (RHAL) 濃度を測定し、RHAL/HAL(R/H)比の分布を調べて代謝の個体差や人種差について検討したものである。得られた結果は以下の通りである。

- (1) HAL服用量と血漿中HAL濃度の間に、強い正の相関が存在することを確認した。
同一用量を服用した場合でも、血漿中濃度は個体によって3倍程度の差を認めた。
- (2) HAL服用量と血漿中HAL濃度の関係について今回得られた回帰式は、これまで白人を対象として報告された回帰式とほぼ一致するものであった。
- (3) 日本人患者のR/H比は、0.15～2.08と大きくばらついていて個体差が大きかった。
R/H比の分布は二峰性でありHAL代謝に多型性が存在している可能性が示された。
- (4) 白人類似の高い比を示した8名を除く37名のR/H比は低く (0.42 ± 0.12)、東洋人ではR/H比の低い個体が多いという人種差が認められた。

近年、薬物代謝の個体差や人種差を明らかにすることが合理的かつ効果的な治療を行ううえで必要であるとの考えが広まりつつあるが、抗精神病薬についてはこの方面の研究は緒に付いたばかりである。従ってHALの還元代謝経路に人種差及び著しい個体差と多型性の可能性を見いだした本研究の結果は、臨床精神薬理学研究の発展と合理的な臨床治療に寄与するものであり、医学博士の学位を授与するにふさわしいものと認められる。